Факторы риска низкой минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе с системной склеродермией

А.О. Ефремова, Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.А. Никитинская

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Ефремова Арина Олеговна, **ari1903@mail.ru**

Contacts: Arina Efremova, **ari1903@mail.ru**

Поступила 20.08.2021
Принята 31.08.2021

Цель исследования – определить частоту остеопороза (ОП) и выявить факторы риска снижения минеральной плотности кости (МПК) у женщин в постменопаузе с системной склеродермией (ССД).
Материалы и методы. В исследование включены 113 женщин (медиана возраста – 60,0 [54,0; 63,0] лет) в постменопаузе с достоверным диагнозом ССД по критериям ACR/EULAR (2013). Критерием исключения было наличие overlap-синдромов. Все женщины были опрошены по унифицированной анкете, им проведено лабораторное и инструментальное обследование, включавшее денситометрию.
Результаты. ОП и остеопения хотя бы в одной области измерения диагностированы у 45,1 и 48,7% женщин соответственно. При многофакторном линейном регрессионном анализе выявлено негативное влияние общей длительности приема глюкокортикоидов (ГК) на величину МПК в поясничном отделе позвоночника (b=–0,005; $R2$=0,136; p=0,017). Индекс массы тела (ИМТ) (b=0,007; $R2$=0,208; p<0,001), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (b=0,313; $R2$=0,213; p<0,001) позитивно, а кумулятивная доза ГК (b=–0,269; $R2$=0,134; p<0,001), длительность приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) (b=–0,277; $R2$=0,291; p<0,001) и длительность постменопаузы (b=–0,223; $R2$=0,134; p<0,001) негативно влияли на МПК шейки бедра. МПК в проксимальном отделе бедра в целом позитивно коррелировала с ИМТ (b=0,493; $R2$=0,244; p<0,001), СКФ (b=0,313; $R2$=0,150; p<0,001), уровнем 25-гидрокси кальциферола (b=0,273; $R2$=0,284; p=0,001) и негативно – с кумулятивной дозой ГК (b=–0,219; $R2$=0,289; p<0,001).
Заключение. Сниженную МПК имели 93,8% женщин в постменопаузе с ССД. Из традиционных факторов риска на состояние МПК оказывали влияние лишь ИМТ, длительность постменопаузы и уровень витамина D, а среди специфичных – кумулятивная доза и длительность приема ГК, ИПП и СКФ.
Ключевые слова: остеопения, остеопороз, системная склеродермия, минеральная плотность кости, факторы риска
Для цитирования: Ефремова АО, Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Никитинская ОА. Факторы риска низкой минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):592–598.

RISK FACTORS FOR LOW BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Arina O. Efremova, Natalia V. Toroptsova, Olga V. Dobrovolskaya, Maya N. Starovoitova, Oksana V. Desinova, Oksana A. Nikitinskaya

Aim of the research – to determine the frequency of osteoporosis (OP) and to identify risk factors for a decrease in bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with systemic sclerosis (SSc).
Subjects and methods. The study included 113 postmenopausal women (median age – 60.0 [54.0; 63.0] years) with a reliable diagnosis of SSc according to the ACR/EULAR criteria (2013). The exclusion criterion was the presence of overlap syndromes. All women were interviewed according to a unified questionnaire, a laboratory and instrumental examination was conducted, including Dual-energy X-ray absorptiometry.
Results. OP and osteopenia in at least one measurement area were diagnosed in 45.1% and 48.7% of women, respectively. Multivariate linear regression analysis revealed a negative effect of the total experience of taking glucocorticoids (GCs) on the value of BMD in the lumbar spine (b=–0.005; $R2$=0.136; p=0.017). Body mass index (BMI) (b=0.007; $R2$=0.208; p<0.001), glomerular filtration rate (GFR) (b=0.313; $R2$=0.213; p<0.001) is positive, and the cumulative dose of GCs (b=–0.269; $R2$=0.134; p<0.001), the duration of taking proton pump inhibitors (PPI) (b=–0.277; $R2$=0.291; p<0.001) and the duration of postmenopause (b=–0,223; $R2$=0.134; p<0.001) negatively affected the BMD of the femoral neck. BMD in the total hip (TH) was generally positively associated with BMI (b=0.493; $R2$=0.244; p<0.001), GFR (b=0.313; $R2$=0.150; p<0.001), 25-hydroxy calciferol level (b=0.273; $R2$=0.284; p=0.001), and negatively – with the cumulative dose of GCs (b=–0.219; $R2$=0.289; p<0.001).
Conclusion. 93.8% of postmenopausal women with SSc had reduced BMD. Of the traditional risk factors, only BMI, the duration of postmenopause and the level of vitamin D had an impact on the state of BMD, and among the specific ones – the cumulative dose and duration of taking GCs, PPI and GFR.
Key words: osteopenia, osteoporosis, systemic sclerosis, bone mineral density, risk factors
For citation: Efremova AO, Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Starovoitova MN, Desinova OV, Nikitinskaya OA. Risk factors for low bone mineral density in postmenopausal women with systemic sclerosis. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(5):592–598 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-592-598

Остеопороз (ОП) – системное заболевание, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее качества (микроархитектоники), приводящее к хрупкости костей, которая проявляется переломами, возникающими при незначительной травме (например, при падении с высоты не выше собственного роста) или спонтанно [1]. В качестве причин развития вторичного ОП рассматриваются ревматические заболевания,

такие как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит. При этом только РА включен в алгоритм FRAX как независимый предиктор остеопоротических переломов.

Системная склеродермия (ССД) – полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах [1]. По данным метаанализа, проведенного L. Zhong и соавт. [2], распространенность ССД в мире составляет 23 случая (95%ДИ: 16; 29) на 100 тыс. населения. В России ежегодная заболеваемость и распространенность ССД в зависимости от региона достигают 3–20 и 30–300 случаев на 1 млн населения соответственно. Среди больных ССД в 5–7 раз больше женщин, чем мужчин [1].

В течение последних лет появились немногочисленные работы по изучению состояния минеральной плотности костей (МПК) у больных ССД, частоты и факторов риска ОП при данной нозологии. В опубликованных исследованиях частота ОП и остеопении (ОПе) у пациентов с ССД варьировала в широких пределах, например, для ОП – от 12,5% [3] до 51,1% [4], для ОПе – от 27% [5] до 53,3% [6]. В метаанализе, проведенном Y.N. Wan и соавт. [7], было продемонстрировано, что у больных ССД снижение МПК происходит во всех областях, однако наиболее выражено в шейке бедра (ШБ).

В литературе нет единого мнения о связи между ССД и ОП. Как вероятные факторы риска снижения МПК у пациентов с ССД рассматриваются диффузный подтип заболевания, низкий индекс массы тела (ИМТ), поражение внутренних органов, мальабсорбция, ранняя менопауза, низкий уровень 25-гидрокси кальциферола (25(OH)D) [8]. В то же время в работе A. Corrado и соавт. [9] не было установлено четкой связи между диффузной формой ССД, интерстициальным поражением легких (ИПЛ), легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), гипотонией пищевода, мальабсорбцией, поражением мышц и почек в рамках заболевания, длительностью постменопаузы и величиной МПК. В более позднем проспективном исследовании S. Thietart и соавт. [10] оценивались как традиционные, так и связанные с заболеванием факторы риска ОП. Авторы не выявили связи таких факторов, как возраст, курение, личный или семейный анамнез переломов, употребление алкоголя, вес, ИМТ, длительное лечение глюкокортикоидами (ГК), ранняя менопауза и заболевания щитовидной железы с развитием ОП у больных ССД. Не было обнаружено существенных различий по кожному счету Роднана, подтипу и продолжительности ССД, наличию кальциноза, мальабсорбции, приему ингибиторов протонной помпы (ИПП), циклофосфамида и ГК, а также профилю аутоантител между пациентами с ОП и без него. Однако между ними отмечались статистически значимые различия по частоте суб-окклюзии кишечника, показателям диффузионной способности легких (ДСЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), DAS28-СРБ, частоте выявления эрозий в мелких суставах кистей и клиренсу креатинина [10]. Кроме того, авторы показали, что больные ССД имеют статистически значимо более низкую МПК в области проксимального отдела бедра (ПОБ) по сравнению с популяционным контролем, в то время как МПК позвоночника была сопоставимой в этих двух группах.

Таким образом, в настоящее время связь между ССД и величиной МПК изучена недостаточно, а факторы, влияющие на нее, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – определить частоту остеопороза и выявить факторы риска снижения минеральной плотности ткани у женщин в постменопаузе с системной склеродермией.

Материал и методы

В исследование включены 113 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом ССД по критериям ACR/EULAR (2013), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Критерием исключения было наличие overlap-синдромов. Медиана возраста больных составила 60,0 [54,0; 63,0] лет, медиана длительности заболевания – 10,0 [6,0; 15,0] лет. Глюкокортикоиды (ГК) в течение более 3 месяцев принимали 94 (83,1%) пациентки. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Все женщины были опрошены по унифицированной анкете, которая включала социально-демографические параметры, гинекологический анамнез, данные по падениям и переломам, семейный анамнез ОП и переломов, информацию о сопутствующих заболевания, лекарственной терапии; оценивалось суточное потребление кальция с продуктами питания. Инструментальное обследование включало капилляроскопию ногтевого ложа, спирометрию, компьютерную томографию легких, электрокардиографию, эхокардиографию, гастроскопию, двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию (DXA, dual X-ray absorptiometry) поясничного отдела позвоночника (L_1–L_4), ШБ и ПОБ в целом. МПК оценивали по абсолютному показателю и Т-критерию (количество стандартных отклонений (СО) в сравнении с пиком костной массы молодых взрослых людей). ОП диагностировался при значении Т-критерия <–2,5 СО, ОПе – при значении Т-критерия от –1 до –2,5 СО. Проводилось исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ), содержания С-реактивного белка (СРБ), антицентромерных антител (АЦА), антител к Scl70, антинуклеарного фактора (АНФ) методом непрямой иммунофлюоресценции на Hep2, уровня креатинина, фосфора, общего кальция, щелочной фосфатазы (ЩФ); рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта – Голта. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определялся методом иммунохемилюминисценции на анализаторе Cobas E411 (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием набора реагентов Elecsys Vitamin D Total (Roche Diagnostics, Швейцария).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica for Windows, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Все количественные данные были проанализированы на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Поскольку распределение большинства количественных признаков отличалось от нормального, все данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения между группами количественных показателей применяли тест Манна – Уитни. Оценку различий качественных признаков проводили с использованием метода χ^2 или Фишера. Проведены корреляционный, однофакторный и множественный линейный регрессионный

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов с системной склеродермией (n=113)*

Показатель	Значение
Возраст (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [54,0; 63,0]
ИМТ (кг/м^2), Me [25-й; 75-й перцентили]	24,7 [22,2; 28,3]
Ранняя менопауза, *n* (%)	30 (26,5)
Длительность постменопаузы (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [6,0; 18,0]
Предшествующий перелом, *n* (%)	41 (36,3)
Перелом бедра у родителей, *n* (%)	12 (10,6)
Курение в настоящее время, *n* (%)	5 (4,4)
Суточное потребление кальция (мг), Me [25-й; 75-й перцентили]	673,7 [537,0; 877,0]
Форма заболевания: лимитированная, *n* (%) диффузная, *n* (%)	 77 (68,1) 36 (31,8)
Длительность ССД (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [6,0; 15,0]
Прием ГК ≥3 мес., *n* (%)	94 (83,1)
Доза ГК (мг/сут.), Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [5,0; 10,0]
Кумулятивная доза ГК (мг), Me [25-й; 75-й перцентили]	14343,75 [4550,0; 27350,0]
Дигитальные язвы, *n* (%)	26 (23,0)
Кальцинаты, *n* (%)	10 (8,8)
Контрактуры пальцев кистей, *n* (%)	28 (24,8)
Остеолиз ногтевых фаланг, *n* (%)	8 (7,1)
Гипотония пищевода, *n* (%)	82 (72,6)
Эзофагит, эрозии и язвы пищевода, *n* (%)	13 (11,5)
ИПЛ, *n* (%)	63 (55,8)
ЛАГ, *n* (%)	15 (13,3)
Сниженная ФЖЕЛ, *n* (%)	20 (17,7)
Сниженная ДСЛ, *n* (%)	70 (61,9)
Нарушение ритма сердца, *n* (%)	39 (34,5)
Перикардит, *n* (%)	29 (25,7)
Признаки активности заболевания по данным капилляроскопии ногтевого ложа, *n* (%)	9 (7,9)
Прием ИПП, *n* (%)	104 (92,0)
Длительность приема ИПП (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	48,0 [12,0; 72,0]
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,1; 7,2]
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	16,0 [8,0; 26,0]
Креатинин (мкмоль/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [60,0; 76,0]
СКФ по Кокрофту – Голту, Me [25-й; 75-й перцентили]	78,0 [64,0; 97,0]
Фосфор (ммоль/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [1,1; 1,34]
ЩФ (ед./л), Me [25-й; 75-й перцентили]	65,0 [52,0; 73,8]
Общий кальций (ммоль/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [2,42; 2,55]
25(OH)D (нг/мл), Me [25-й; 75-й перцентили]	19,68 [14,31;23,72]
АНФ+, *n* (%) АЦА+, *n* (%) Антитела к Scl70+, n (%)	24 (21,3) 33 (29,2) 48 (42,5)

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела; ССД – системная склеродермия; ГК – глюкокортикоиды; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; ИПП – ингибиторы протонной помпы; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЩФ – щелочная фосфатаза; 25(OH)D – 25-гидрокси кальциферол; АНФ – антинуклеарный фактор; АЦА – антицентромерные антитела*

анализы. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

Медиана МПК L_1–L_4 составила 0,95 [0,87; 1,04] г/см^2, ШБ и ПОБ в целом – 0,78 [0,69; 0,86] г/см^2 и 0,81 [0,74; 0,91] г/см^2 соответственно. Сниженная МПК выявлена у 106 (93,8%) пациенток. Ее частота была сопоставима при диффузной и лимитированной формах заболевания. В то же время при диффузной форме ССД ОП выявлялся статистически значимо чаще, чем при лимитированной: соответственно у 23 (63,9%) и 28 (36,4%) больных (p=0,0062). Частота ОП, ОПе и нормальной МПК в различных регионах скелета представлена в таблице 2.

Для выявления возможных факторов, влияющих на состояние МПК у пациентов с ССД, был проведен корреляционный анализ между величиной МПК различных областей измерения и традиционными факторами риска ОП, а также некоторыми клиническими и лабораторными признаками ССД. Выявлена прямая корреляционная связь между показателями МПК ШБ и ПОБ в целом с ИМТ и СКФ, а обратная – с наличием дигитальных язв, снижением ДСЛ, длительностью приема ИПП, кумулятивной дозой и длительностью приема ГК (табл. 3). Кроме того, наблюдалась обратная корреляция МПК ШБ

с длительностью ССД, наличием нарушений ритма сердца, длительностью постменопаузы и уровнем СРБ и обратная корреляция МПК ПОБ в целом – с длительностью приема и дозой ГК. Выявлена прямая корреляция МПК L_1–L_4 с уровнем витамина D и обратная – с наличием контрактур пальцев кистей, дозой ГК и уровнем фосфора в сыворотке крови (табл. 3).

Не найдено связи между величиной МПК в любом отделе измерения и возрастом пациенток, количеством потребляемого с продуктами питания кальция, курением, наличием гипотонии или эрозий пищевода, СОЭ, уровнем ЩФ, общего кальция, аутоантител (АЦА, антител к Scl70, АНФ) в сыворотке крови, кожным счетом, наличием ИПЛ с ЛАГ или без нее, снижением ФЖЕЛ, перикардитом, признаками активности заболевания по данным капилляроскопии ногтевого ложа, остеолизом ногтевых фаланг и наличием кальцинатов.

Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа представлены в таблице 4. Отрицательные коэффициенты регрессии получены для МПК во всех областях измерения с кумулятивной дозой и длительностью приема ГК. Для МПК в ШБ и ПОБ выявлены позитивные коэффициенты регрессии с ИМТ, СКФ и отрицательные – с длительностью приема ИПП. Также выявлена отрицательная зависимость МПК в ПОБ и ШБ от дозы ГК в настоящее время. МПК L_1–L_4 и ПОБ в целом позитивно

Таблица 2. *Частота остеопороза, остеопении и нормальной минеральной плотности ткани у женщин в постменопаузе с системной склеродермией, n (%)*

Локализация	ОП	ОПе	Норма
L_1–L_4	35 (31,0%)	58 (51,3%)	20 (17,7%)
ШБ	28 (24,8%)	66 (58,4%)	19 (16,8%)
ПОБ в целом	18 (15,9%)	59 (52,2%)	36 (31,9%)
Всего	51 (45,1%)	55 (48,7%)	7 (6,2%)

Примечание: *ОП – остеопороз; ОПе – остеопения; ШБ – шейка бедра; ПОБ – проксимальный отдел бедра*

Таблица 3. *Результаты корреляционного анализа между минеральной плотностью костей различных областей измерения и отдельными параметрами у женщин в постменопаузе с системной склеродермией*

Параметры	МПК в L_1–L_4	МПК в ШБ	МПК в ПОБ
Длительность заболевания	R_s=–0,09; p>0,05	R_s=–0,29; p<0,05	R_s=–0,17; p>0,05
ИМТ	R_s=0,13; p>0,05	R_s=0,48; p<0,05	R_s=0,47; p<0,05
Длительность постменопаузы	R_s=–0,10; p>0,05	R_s=–0,22; p<0,05	R_s=–0,13; p>0,05
Прием ГК	R_s=–0,14; p>0,05	R_s=–0,14; p>0,05	R_s=–0,24; p<0,05
Доза ГК в настоящее время	R_s=–0,21; p<0,05	R_s=–0,15; p>0,05	R_s=–0,23; p<0,05
Кумулятивная доза ГК	R_s=–0,11; p>0,05	R_s=–0,35; p<0,05	R_s=–0,29; p<0,05
Общий стаж приема ГК	R_s=–0,15, p>0,05	R_s=–0,25; p<0,05	R_s =–0,24; p<0,05
Длительность приема ИПП	R_s=–0,09; p>0,05	R_s=–0,32; p<0,05	R_s=–0,20; p<0,05
Нарушение ритма сердца	R_s=–0,04; p>0,05	R_s=–0,24; p<0,05	R_s=–0,16; p>0,05
Снижение ДСЛ Снижение ДСЛ	R_s=–0,15; p>0,05	R_s=–0,22; p<0,05	R_s=–0,22; p<0,05
Контрактуры пальцев кистей	$R_{s=}$–0,19; p<0,05	R_s=–0,17; p>0,05	R_s=–0,13; p>0,05
Дигитальные язвы	R_s=–0,10; p>0,05	R_s=–0,20; p<0,05	R_s=–0,21; p<0,05
СКФ (по формуле Кокрофта – Голта)	R_s=0,08; p>0,05	R_s=0,34; p<0,05	R_s=0,29; p<0,05
Уровень фосфора	R_s=–0,4; p<0,05	R_s=–0,13; p>0,05	R_s=–0,13; p>0,05
Уровень СРБ	R_s=–0,02; p>0,05	R_s=–0,27; p<0,05	R_s=–0,22; p>0,05
Содержание 25(OH)D	R_s=0,27; p<0,05	R_s=0,12; p>0,05	R_s=0,19; p>0,05

Примечание: *МПК – минеральная плотность ткани; ШБ – шейка бедра; ПОБ – проксимальный отдел бедра; R_s – коэффициент корреляции Спирмена; ИМТ – индекс массы тела; ГК – глюкокортикоиды; ИПП – ингибиторы протонной помпы; ДСЛ – диффузионная способность легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; 25(OH)D – 25-гидрокси кальциферол*

Таблица 4. *Результаты однофакторного регрессионного анализа*

Параметры	МПК в L_1–L_4	МПК в ШБ	МПК в ПОБ
Возраст	b<0,001; p=0,94	**b<-0,003; p=0,04**	b=–0,001; p=0,48
ИМТ	b=0,004; p=0,15	**b=0,01; p<0,01**	**b=0,012; p<0,01**
Длительность постменопаузы	b=–0,002; p=0,37	**b<-0,004; p=0,01**	b=–0,002; p=0,16
Длительность заболевания	b=–0,003; p=0,11	**b=-0,004; p=0,03**	b=–0,002; p=0,27
Длительность приема ИПП	b<–0,001; p=0,68	**b<-0,001; p<0,01**	**b<-0,001; p=0,04**
Доза ГК в настоящее время	**b=-0,008; p=0,02**	b=–0,003; p=0,35	**b=-0,009; p<0,01**
Кумулятивная доза пероральных ГК	**b<-0,001; p=0,02**	**b<-0,001; p<0,01**	**b<-0,001; p<0,01**
Общий стаж приема ГК	**b=-0,004; p=0,02**	**b=-0,004; p<0,01**	**b=-0,004; p<0,01**
СКФ (по формуле Кокрофта – Голта)	b<0,001; p=0,25	**b=0,002; p<0,01**	**b=0,002; p<0,01**
25(OH)D	**b=0,005; p=0,031**	b=0,003; p=0,08	**b=0,004; p=0,04**

Примечание: *МПК – минеральная плотность ткани; ШБ – шейка бедра; ПОБ – проксимальный отдел бедра; b – коэффициент регрессии; ИМТ – индекс массы тела; ИПП – ингибиторы протонной помпы; ГК – глюкокортикоиды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; 25(OH)D – 25-гидрокси кальциферол; полужирным выделены статистически значимые факторы, полученные в ходе однофакторного анализа*

зависели от уровня витамина D, а МПК в ШБ – негативно от возраста и длительности постменопаузы.

После проведения однофакторного линейного регрессионного анализа, выявившего факторы, имевшие влияние на величину МПК в различных отделах скелета, были построены модели многофакторной линейной регрессии, при этом исключены признаки, коррелировавшие друг с другом.

Выявлено негативное влияние общего стажа приема ГК на величину МПК в поясничном отделе позвоночника (b=–0,005; $R2$=0,136; p=0,017). На МПК ШБ позитивно влияли ИМТ (b=0,007; $R2$=0,208; p<0,001) и СКФ (b=0,313; $R2$=0,213; p<0,001), негативно – кумулятивная доза ГК (b=–0,269; $R2$=0,134; p<0,001), длительность приема ИПП (b=–0,277; $R2$=0,291; p<0,001) и длительность постменопаузы (b=–0,223; $R2$=0,134; p<0,001). МПК в ПОБ позитивно коррелировала с ИМТ (b=0,493; $R2$=0,244; p<0,001), СКФ (b=0,313; $R2$=0,150; p<0,001), уровнем 25(OH)D (b=0,273; $R2$=0,284; p=0,001) и негативно – с кумулятивной дозой ГК (b=–0,219; $R2$=0,289; p<0,001).

Обсуждение

Исследование продемонстрировало, что среди женщин в постменопаузе с ССД хотя бы в одной области измерения ОП встречался в 45,1% случаев, при этом у женщин с диффузной формой он диагностировался статистически значимо чаще (63,9%), чем у пациенток с лимитированной ССД (36,4%). Аналогичные данные получены в работе B. Frediani и соавт. [6]. В то же время в других работах не выявлено статистически значимых различий по встречаемости ОП в зависимости от подтипа ССД [11–14].

ОП наиболее часто выявлялся в L_1–L_4 (31,0%), что согласуется с данными W. Chuealee и соавт. [11] и C.C. Mok и соавт. [12], которые также выявляли его в L_1–L_4 чаще, чем в других областях (в 28,3 и 17,0% случаев соответственно).

К существенным традиционным факторам риска ОП относятся возраст и низкий ИМТ. В исследовании C.C. Mok и соавт. [12] у больных ССД возраст являлся фактором риска низкой МПК в ШБ и L_1–L_4, а по данным C. Caimmi и соавт. [15] – только в ШБ. В нашей работе при однофакторном линейном регрессионном анализе возраст был негативно связан со значением МПК в ШБ, однако при проведении многофакторного анализа ассоциация возраста с МПК не подтверждена.

По данным M. Baron и соавт. [16], почти у трети пациентов с ССД развивается синдром мальабсорбции, связанный как с тяжестью течения самого заболевания, так и с сопутствующим поражением желудочно-кишечного тракта, что ведет к снижению веса. Уменьшаются мышечная масса и жировая масса, что приводит к снижению ИМТ [13, 17]. Наше исследование показало положительную статистически значимую взаимосвязь ИМТ с МПК ШБ и ПОБ в целом, в то же время не было выявлено его связи с МПК L_1–L_4. Аналогичные результаты получены в работах P.D. Sampaio-Barros и соавт. [13] и C.C. Mok и соавт. [12]. В то же время в работе W. Chuealee и соавт. [11] низкий ИМТ был выявлен как фактор риска низкой МПК еще и в L_1–L_4. Метаанализ Y.N. Wan и соавт. [7] продемонстрировал влияние низкого ИМТ на МПК всех областей у больных ССД.

Настоящее исследование показало, что длительность постменопаузы отрицательно влияла на величину МПК в ШБ, что согласуется с результатами работы R.B. Souza и соавт. [4], а в работе G. Kilic и соавт. [18] длительность постменопаузы выделена как фактор риска низкой МПК в ПОБ, в то время как C.C. Mok и соавт. [12] показали зависимость только для МПК L_1–L_4.

В некоторых зарубежных работах к факторам риска низкой МПК у пациентов с ССД отнесена продолжительность заболевания [8, 18, 19]. В нашем исследовании при проведении однофакторного анализа длительность заболевания отрицательно влияла на величину МПК в ШБ, однако такая зависимость не была обнаружена при многофакторном линейном регрессионном анализе, который показал, что длительность приема ГК является фактором риска низкой МПК в L_1–L_4, а кумулятивная доза ГК негативно влияет на величину МПК в ШБ и ПОБ. Это расходится с данными зарубежных авторов [11, 12, 20], которые не выявили влияния кумулятивной дозы ГК на величину МПК в исследуемых областях, что может быть обусловлено маленькой выборкой больных, получавших ГК в указанных работах. В нашем же исследовании большинство пациентов (83,1%) получали ГК в течение длительного времени.

Мы выявили связь между уровнем витамина D и величиной МПК ПОБ. В работе Y. Ibn Yacoub и соавт. [19] у больных ССД также была показана позитивная корреляция между содержанием витамина D в крови и МПК в поясничном отделе позвоночника и ШБ. Кроме того, J. Avouac и соавт. [21] продемонстрировали, что низкий уровень витамина D у больных ССД является фактором риска остеопоротических переломов.

M. Marot и соавт. [22] выделяют дигитальные язвы как фактор риска изменения микроархитектуры костной ткани у пациентов с ССД. В нашем исследовании была выявлена слабая корреляционная связь между величиной МПК в ШБ и ПОБ и наличием дигитальных язв (табл. 3), однако при проведении линейного регрессионного анализа данный факт не был подтвержден, что согласуется с результатами C. Caimmi и соавт. [15].

Настоящее исследование продемонстрировало зависимость между длительностью приема ИПП и МПК в ШБ, что расходится с данными более ранних работ, проведенных на выборках пациентов с ССД [10, 11]. Однако в работах, выполненных на выборках пациентов без ревматических заболеваний, получены данные о связи приема ИПП с величиной МПК и риском остеопоротических переломов. Так, в метаанализе E.W. Yu и соавт. [23] было показано, что ИПП, в отличие от блокаторов H2-рецепторов гистамина, повышают риск переломов бедра, позвоночника или иных отделов скелета. А в систематическом обзоре B. Thong и соавт. проанализировано 18 работ 2013–2018 гг., в 14 из которых была продемонстрирована положительная связь между приемом ИПП и повышенным риском низкоэнергетических переломов, но в то же время в 4 работах эти данные не нашли подтверждения. Авторы предположили, что повышенная выработка гастрина и гипохлоргидрия – это два основных механизма, которые отрицательно влияют на ремоделирование костей, усвоение минералов и мышечную силу, способствуя тем самым увеличению риска переломов у пациентов, принимающих ИПП. Поэтому прием ИПП следует считать фактором риска развития ОП и остеопоротических переломов [24].

В популяционных исследованиях выявлена связь между СКФ и потерей костной массы в L_1–L_4, ШБ, ПОБ [25, 26]. В нашем исследовании в многофакторном

анализе подтверждена ассоциация между СКФ и МПК ШБ и ПОБ. В работе S. Thietart и соавт. [10] клиренс креатинина в группе пациентов с ССД, имеющих ОП, был статистически значимо ниже, чем при отсутствии ОП.

В работе C. Caimmi и соавт. [15] ИПЛ с ЛАГ выделено как фактор риска, оказывающий отрицательное влияние на величину МПК у пациентов с ССД, а в исследовании S. Thietart и соавт. [10] ДСЛ была статистически значимо ниже в группе больных ССД с ОП. При проведении корреляционного анализа нами выявлены слабые корреляционные связи между наличием нарушения ритма сердца и МПК в ШБ, снижением ДСЛ и МПК ШБ и ПОБ. Однако по данным многофакторного анализа эти показатели не оказывали влияния на величину МПК как в L_1–L_4, так и в проксимальном отделе бедра. Не было выявлено связи между МПК и ИПЛ, протекающим как с ЛАГ, так и без нее.

Таким образом, в настоящем исследовании мы не обнаружили связи между величиной МПК в любой области измерения и поражением внутренних органов, а также показателями активности заболевания, включая кожный счет, СОЭ и уровень СРБ, что совпадает с данными W. Chuealee и соавт. [11].

Информация о взаимосвязи типичных для ССД аутоантел и МПК противоречива. Например, в исследовании Y. Ibn Yacoub и соавт. [19] выявлена негативная ассоциация между наличием антител к Scl70 и МПК L_1–L_4 и ШБ. В нашей работе не отмечалось различий по величине МПК исследуемых областей в зависимости от наличия аутоантител (АЦА, антител к Scl70, АНФ), что согласуется с данными S. Thietart и соавт. [10]. Однако по мнению M. Marot и соавт. [22], наличие АЦА можно расценивать как независимый фактор риска снижения МПК у больных ССД.

Таким образом, в настоящем исследовании 93,8% женщин в постменопаузе с ССД имели сниженную МПК, при этом в 45,1% случаев у них диагностирован ОП. Из традиционных факторов риска лишь ИМТ, длительность постменопаузы и уровень витамина D оказывали влияние на состояние МПК, а среди специфичных – кумулятивная доза и длительность приема ГК, ИПП и СКФ.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017:456. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2017:456 (In Russ.)].
2. Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(12):2096-2107. doi: 10.1111/1756-185X.13716
3. Alexandersson BT, Geirsson AJ, Olafsson I, Franzson L, Sigurdsson G, Gudbjornsson B. Beina- og kalkbúskapur sjúklinga med herslismein [Bone mineral density and bone turnover in systemic sclerosis]. *Laeknabladid.* 2007;93(7-8):535-541.
4. Souza RB, Borges CT, Takayama L, Aldrighi JM, Pereira RM. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(5):384-387. doi: 10.1080/03009740600704296
5. Serup J, Hagdrup H, Tvedegaard E. Bone mineral content in systemic sclerosis measured by photonabsorptiometry. *Acta Derm Venereol.* 1983;63(3):235-237.
6. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, et al. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(3):326-327. doi: 10.1136/ard.2003.011064
7. Wan YN, Zhang L, Wang YJ, Yan JW, Wang BX, Wang J. The association between systemic sclerosis and bone mineral density – a meta-analysis of observational studies. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(8):845-855. doi: 10.1111/1756-185X.12395
8. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1881-1890. doi: 10.3899/jrheum.130032
9. Corrado A, Colia R, Mele A, Di Bello V, Trotta A, Neve A, et al. Relationship between body mass composition, bone mineral density, skin fibrosis and 25(OH) vitamin D serum levels in systemic sclerosis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137912. doi: 10.1371/journal.pone.0137912
10. Thietart S, Louati K, Gatfosse M, Sornay-Rendu E, Gaigneux E, Lemeunier L, et al. Overview of osteo-articular involvement in systemic sclerosis: Specific risk factors, clinico-sonographic evaluation, and comparison with healthy women from the French OFELY cohort. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(4):591-604. doi: 10.1016/j.berh.2019.01.008
11. Chuealee W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Pongchaiyakul C, Nanagara R. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in Thai systemic sclerosis. *Sci Rep.* 2021;11(1):9424. doi: 10.1038/s41598-021-88792-6
12. Mok CC, Chan PT, Chan KL, Ma KM. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in Chinese patients with systemic sclerosis: A case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(2):296-303. doi: 10.1093/rheumatology/kes240
13. Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, Sachetto Z, Samara AM, Marques-Neto JF. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(2):180-184.
14. Yuen SY, Rochwerg B, Ouimet J, Pope JE. Patients with scleroderma may have increased risk of osteoporosis. A comparison to rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal conditions. *J Rheumatol.* 2008;35(6):1073-1078.
15. Caimmi C, Caramaschi P, Barausse G, Orsolini G, Idolazzi L, Gatti D, et al. Bone metabolism in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *Calcif Tissue Int.* 2016;99(1):23-29. doi: 10.1007/s00223-016-0119-5
16. Baron M, Hudson M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group. Malnutrition is common in systemic sclerosis: results from the Canadian scleroderma research group database. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2737-2743. doi: 10.3899/jrheum.090694
17. Marighela TF, Genaro Pde S, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Kayser C. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):1037-1044. doi: 10.1007/s10067-013-2235-1

18. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(4):405-411. doi: 10.1111/1756-185X.12242
19. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):3143-3148. doi: 10.1007/s00296-011-2150-1
20. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, Miceli G, Sangari D, Morgante S, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: A case control study. *PLoS One.* 2013;8(6):e66991. doi: 10.1371/journal.pone.0066991
21. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(12):1871-1878. doi: 10.1002/acr.21761
22. Marot M, Valéry A, Esteve E, Bens G, Müller A, Rist S, et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: A case-control study. *Oncotarget.* 2015;6(17):14865-14873. doi: 10.18632/oncotarget.3806
23. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: A meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.* 2011;124(6):519-526. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007
24. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton pump inhibitors and fracture risk: A review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(9):1571. doi: 10.3390/ijerph16091571
25. Jamal SA, Swan VJ, Brown JP, Hanley DA, Prior JC, Papaioannou A, et al.; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Kidney function and rate of bone loss at the hip and spine: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(2):291-299. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.10.049
26. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int.* 2003;14(7):570-576. doi: 10.1007/s00198-003-1435-y

Ефремова А.О. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8155-6101*
Торопцова Н.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4739-4302*
Добровольская О.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2809-0197*
Старовойтова М.Н. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1004-9647*
Десинова О.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4688-9637*
Никитинская О.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6759-8367*